



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

COMMISSION D'EVALUATION DES PRODUITS ET PRESTATIONS

AVIS DE LA COMMISSION

14 novembre 2007

CONCLUSIONS	
Nom :	PELVICOL , implant de renfort pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme
Modèle et référence retenu :	PELVICOL, références PEL 24, PEL 27, PEL 47, PEL 68, PEL 212, PEL 220, PEL 412, PEL 415.
Fabricant :	Tissue Science Laboratories, plc (Angleterre)
Demandeur :	Bard France SAS
Indications :	Traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens, par voie vaginale ou par voie abdominale, à l'exception de la promontofixation.
Données disponibles :	Aucune étude clinique n'est fournie dans le dossier pour documenter l'indication dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie abdominale, à l'exception de la promontofixation. Sept études cliniques sont fournies dans le dossier pour documenter l'indication dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie vaginale : - six études non comparatives de faible niveau méthodologique ne permettant pas de conclure sur l'intérêt de PELVICOL dans cette indication ; - une étude comparative entre PELVICOL et une technique chirurgicale sans implant par voie vaginale : les données à un an de suivi sont disponibles. Une analyse des données de la littérature a été réalisée dans le cadre de la révision de la description générique « Implant pour colposuspension », élargie à l'ensemble de la nomenclature concernant notamment les implants de renfort indiqués dans le traitement du prolapsus des organes pelviens. Le rapport rédigé dans ce cadre précise que les données disponibles sur PELVICOL sont insuffisantes pour une inscription sur la LPPR dans l'indication « Traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens, par voie vaginale ou par voie abdominale, à l'exception de la promontofixation ». Ce rapport précise les indications dans lesquelles les implants de renfort posés par voie vaginale pourraient avoir un intérêt dans le traitement chirurgical du prolapsus et le type d'étude attendu pour évaluer ces implants.
Service Rendu (SR) :	Insuffisant pour le renouvellement de l'inscription sur la liste des produits et prestations prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale.

Direction de l'évaluation des actes et produits de santé

ARGUMENTAIRE

Nature de la demande

Demande de renouvellement d'inscription sur la liste des produits et prestations mentionnés à l'article L 165-1 du code de la Sécurité Sociale.

■ **Modèle et référence**

PELVICOL, références PEL 24, PEL 27, PEL 47, PEL 68, PEL 212, PEL 220, PEL 412, PEL 415.

■ **Conditionnement**

Emballage unitaire conditionné par boîte de 1 unité.

■ **Applications**

La demande de renouvellement d'inscription concerne l'indication suivante :

« Traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens, par voie vaginale ou par voie abdominale, à l'exception de la promontofixation ».

Historique du remboursement

Dispositif admis au remboursement depuis le 20 janvier 2001 sous nom de marque, au titre III, chapitre II de la liste des produits et prestations remboursables, selon les libellés suivants :

- implant de paroi comportant des dérivés d'origine animale, $< \text{ou} = 100 \text{ cm}^2$, BARD, PELVICOL-PORCIN (code LPPR 3211855),
- implant de paroi comportant des dérivés d'origine animale, $> 100 \text{ cm}^2$ et $< \text{ou} = 250 \text{ cm}^2$ BARD, PELVICOL-PORCIN (code LPPR 3240041),
- implant de paroi comportant des dérivés d'origine animale, $> 250 \text{ cm}^2$, BARD, PELVICOL-PORCIN (code LPPR 3255315).

L'inscription de ce produit sur la liste des produits et prestations arrivant à échéance, la réévaluation en vue de son renouvellement d'inscription a été associée à la révision de la description générique « Implant pour colposuspension ».

Caractéristiques du produit et de la prestation associée

■ **Marquage CE**

Classe III, notification par Lloyd's Register Quality Assurance (n°0088), Angleterre.

■ **Description**

PELVICOL est une hétérogrefe se présentant sous la forme d'une feuille plate de forme rectangulaire, constituée de collagène dermique porcin acellulaire et de ses fibres d'élastine constitutives et imbibée de sérum physiologique.

■ **Fonctions assurées**

PELVICOL est un implant de renfort pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme. Il est associé à des techniques chirurgicales dont le principe est de compenser les défaillances du plancher pelvien soit par suspension (voie haute) soit par soutènement (voie basse).

■ Acte ou prestation associée

Inscription à la nomenclature CCAM de divers actes correspondant au traitement chirurgical du prolapsus par laparotomie, par cœlioscopie ou par voie vaginale. Le recours à un implant prothétique n'est pas précisé.

Service Rendu

1. Intérêt du produit ou de la prestation

1.1 Analyse des données

Traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie abdominale, à l'exception de la promontofixation :

Aucune étude clinique n'est fournie dans le dossier pour documenter l'indication dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie abdominale, à l'exception de la promontofixation.

Une analyse des données de la littérature a été réalisée dans le cadre de la révision de la description générique « Implant pour colposuspension », élargie à l'ensemble de la nomenclature concernant notamment les implants de renfort indiqués dans le traitement du prolapsus des organes pelviens.

Les conclusions du rapport sur la révision de la description générique « Implant pour colposuspension »¹ précisent que :

« Les implants de renfort pour traitement du prolapsus des organes pelviens présentent un intérêt dans le traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme pris en charge par voie abdominale : étage antérieur (urinaire), moyen (génital) et/ou postérieur (digestif). »

« Seules les données disponibles sur les implants de renfort mis en place par voie abdominale sont suffisantes pour proposer une inscription sous description générique. Les implants relevant de cette description générique sont les implants en polypropylène monofilaments tricotés et les implants en polyester multifilament. »

« Les données disponibles sur PELVICOL dans le traitement du prolapsus par voie abdominale, à l'exception de la promontofixation sont insuffisantes pour une inscription sur la LPPR. »

Traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie vaginale :

Sept études cliniques^{2,3,4,5,6,7,8} sont fournies dans le dossier pour documenter l'indication dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie vaginale :

¹ HAS. rapport « Evaluation des implants de renfort pour traitement de l'incontinence urinaire d'effort féminine et pour traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme - Révision de la description générique de la Liste des Produits et Prestations Remboursables : Implant pour colposuspension péri ou sous urétrocervical » 2007

² Salomon LJ. Treatment of anterior vaginal wall prolapse with porcine skin collagen implant by the transobturator route: preliminary results. Eur Urol 2004;45(2):219-25

³ David-Montefiore E. Treatment of genital prolapse by hammock using porcine skin collagen implant (Pelvicol). Urology 2005;66(6):1314-8.

⁴ Altman D. Anatomical outcome and quality of life following posterior vaginal wall prolapse repair using collagen xenograft. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005;16(4):298-303

⁵ Doumerc N. Efficacy and safety of Pelvicol in the vaginal treatment of prolapse. Prog Urol 2006;16(1):58-61

⁶ Miaadi N. Traitement des prolapsus vaginaux antérieurs par voie vaginale avec implant de collagène et fixation transobturatrice. Prog Urol 2005;15(6):1110-3

⁷ Leboeuf L. Grade 4 cystocele repair using four-defect repair and porcine xenograft acellular matrix (pelvicol): outcome measures using SEAPI. Urology 2004;64(2):282-6

⁸ Meschia M. Porcine skin collagen implants to prevent anterior vaginal wall prolapse recurrence : a multicenter, randomized study. J Urol 2007;177:192-5

- quatre études prospectives monocentriques ^{2,3,4,5} regroupent au total 242 patientes suivies entre 6 et 24 mois (14,6 mois en moyenne) : Doumerc *et al.* ⁵ et David-Montefiore *et al.* ³ rapportent dans 2 études différentes, un taux de succès de 83% à 24 mois de suivi (109/132 et 39/47). Altman *et al.* ⁴ rapporte 13 cas de récurrences de rectocèle sur 36 patientes suivies pendant 1 an. Les complications rapportées sont des lésions vésicales (2%), des lésions rectales (2%), des érosions vaginales (2,2%), des hématomes (1,8%), des dyspareunies (6%).
- deux études rétrospectives monocentriques ^{6,7} regroupent au total 47 patientes implantées avec PELVICOL : Miaadi *et al.* ⁶ ne rapporte aucune récurrence à 1 mois chez 28 patientes. Leboeuf *et al.* ⁷ rapporte 3 récurrences chez les 19 patientes ayant PELVICOL.

Ces études de faible niveau méthodologique ne permettent pas de conclure sur l'intérêt de PELVICOL dans cette indication.

- Une étude comparative, randomisée ⁸ comparant PELVICOL à une technique classique sans implant apporte des résultats à 1 an de suivi. 206 patientes ayant un prolapsus de la paroi vaginale antérieure ont été randomisées en deux groupes : traitement du prolapsus par implantation de PELVICOL (100 patientes) ou sans implant, par plicature du fascia (106 patientes). Le critère principal de jugement était le taux de récurrences de la cystocèle mesurée selon la classification anatomique de POP-Q. Ce critère a été recueilli à un an. Le nombre de sujets nécessaire a été calculé sur une différence observée à un an. Il ne s'agit pas d'une analyse intermédiaire prévue dans le protocole. Les données de suivi à 1 an montrent une différence significative en termes de récurrences en faveur de PELVICOL par rapport à la plicature du fascia (7 récurrences chez 98 patientes dans le groupe PELVICOL *versus* 20 récurrences chez 103 patientes dans le groupe sans implant (7% *versus* 19%, $p=0,019$)). Concernant la tolérance, il est noté une ablation de PELVICOL, un mois après l'implantation, pour extériorisation vaginale d'un implant infecté.

Les conclusions du rapport sur la révision de la description générique « Implant pour colposuspension » ¹ précisent que :

« Les données disponibles sur les implants de renfort mis en place par voie vaginale sont actuellement insuffisantes pour proposer une inscription sur la LPPR. »

« Les données disponibles sur PELVICOL dans le traitement du prolapsus par voie vaginale sont actuellement insuffisantes pour une inscription sur la LPPR. »

Le rapport ¹ précise les indications dans lesquelles les implants de renfort posés par voie vaginale pourraient avoir un intérêt dans le traitement chirurgical du prolapsus et le type d'étude attendu pour évaluer ces implants :

« Considérant :

- *la fréquence des érosions vaginales,*
 - *l'hétérogénéité et le recul insuffisant des données actuellement disponibles,*
- mais,*
- *le caractère mini-invasif de la voie vaginale par rapport à la voie abdominale,*
 - *le taux non négligeable de récurrences des techniques chirurgicales classiques (sans implant) par voie vaginale,*
 - *l'intérêt de l'utilisation des implants dans la consolidation de la paroi vaginale,*
- les implants de renfort posés par voie vaginale pourraient présenter un intérêt dans le traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme.*

L'indication retenue serait :

Traitement du prolapsus des organes pelviens de la femme par voie vaginale : étage antérieur (urinaire), moyen (génital) et/ou postérieur (digestif) soit :

- o en deuxième intention après échec d'un traitement chirurgical antérieur,*
- o si un élément clinique particulier fait craindre un risque élevé de récurrence. »*

« L'évaluation de ces implants indiqués dans le traitement du prolapsus par voie vaginale devrait reposer sur une étude prospective comparative entre l'implant posé par voie vaginale et une technique classique vaginale (sans implant). »

Cette étude devra démontrer que le taux de ré-intervention pour récurrences est inférieur aux techniques classiques à 1 an et à 3 - 5 ans de suivi. Le critère principal évaluera l'efficacité de l'implant en fonction du type de prolapsus (l'évaluation sur la cystocèle serait la plus pertinente) à l'aide d'une classification validée (type stadification POP-Q) avec un recul minimum de 3 ans, et une analyse intermédiaire à 1 an. Le taux d'ablation de matériel ou de tout ou partie d'un implant, différencié d'une simple excision d'érosion, devra également être inférieur ou égal aux techniques classiques. Les critères secondaires évalués seront les complications de type extériorisations, infections, érosions, dyspareunies. »

1.2 Place dans la stratégie thérapeutique

Chez la femme, la prise en charge du prolapsus des organes pelviens fait appel à des traitements conservateurs et à des traitements chirurgicaux. Les traitements conservateurs sont réservés aux patientes atteintes de prolapsus modérés. Le traitement du prolapsus symptomatique demeure essentiellement chirurgical.

De nombreuses techniques chirurgicales sont décrites en fonction du tableau clinique. Elles peuvent s'effectuer par voie haute abdominale, par voie basse vaginale ou par voie mixte. Le principe de ces techniques est de compenser les défaillances du plancher pelvien soit par suspension au ligament prévertébral (voie haute) ou par soutènement (voie basse).

Les techniques par voie abdominale ont quasiment toujours recours à un implant prothétique.

Les techniques par voie vaginale ont classiquement recours à des plasties autologues et restent les plus pratiquées. Le taux de récurrences élevé des plasties périnéales antérieures a conduit à l'utilisation d'implants prothétiques par voie vaginale.

A ce jour, il n'existe pas de consensus sur le choix entre la voie haute et la voie basse, ni sur l'utilisation d'une prothèse si l'on a choisi la voie basse ¹.

Au vu des données fournies, l'intérêt de PELVICOL, dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie abdominale à l'exception de la promontofixation, n'est pas confirmé.

Dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie vaginale, au vu des éléments suivants :

- les remarques méthodologiques émises sur l'étude comparative fournie,
 - les données comparatives disponibles à ce jour limitées à 1 an,
 - la réticulation du collagène d'origine animale n'excluant pas le risque de résorption du produit,
 - le découpage au moment de l'intervention par le chirurgien de la feuille rectangulaire de PELVICOL,
- l'intérêt de PELVICOL reste à confirmer.***

2. Intérêt de santé publique

2.1 Gravité de la pathologie

Le prolapsus génital est une migration anormale permanente ou transitoire d'un ou plusieurs organes pelviens modifiant la forme et/ou la situation des parois vaginales pouvant aller jusqu'à leur extériorisation à travers la fente uro-génitale.

Le prolapsus des organes pelviens de la femme est susceptible d'entraîner un handicap physique et psychologique et une dégradation de la qualité de vie.

2.2 Epidémiologie de la pathologie

Le prolapsus génital est une pathologie fréquente. La prévalence varie en fonction de la population et de la tranche d'âge étudiées ainsi que de la définition du prolapsus utilisée. Certaines études ont utilisé une définition uniquement anatomique, d'autres ont pris en compte les signes fonctionnels, d'autres enfin sont basées sur le nombre de corrections chirurgicales. Elles concluent à des taux de prévalence très variables, compris entre 8 et 65% de la population féminine (tous âges et définition du prolapsus confondus) ¹.

2.3 Impact

Au vu des données disponibles, l'intérêt spécifique de PELVICOL pour la santé publique n'est pas établi.

L'intérêt revendiqué dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie abdominale à l'exception de la promontofixation, n'est pas identifié.

L'intérêt revendiqué dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie vaginale répond à un besoin partiellement couvert par des techniques chirurgicales classiques sans implant. Ces techniques chirurgicales sans implant exposent à un risque de réinterventions pour récidives.

Le traitement du prolapsus des organes pelviens présente un intérêt pour la santé publique compte tenu du retentissement sur la qualité de vie de cette pathologie. Mais, l'intérêt spécifique de PELVICOL pour la santé publique n'est pas établi.

Au total, la commission estime que le Service Rendu de PELVICOL est insuffisant pour le renouvellement de l'inscription sur la liste des produits et prestations, prévue à l'article L.165-1 du code de la sécurité sociale dans le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens de la femme.

En ce qui concerne le traitement chirurgical du prolapsus des organes pelviens par voie vaginale, la CEPP recommande que l'évaluation de ces implants repose sur une étude prospective comparative entre l'implant posé par voie vaginale et une technique classique vaginale (sans implant).

Cette étude devra démontrer que le taux de ré-intervention pour récidives est inférieur aux techniques classiques à 1 an et à 3 - 5 ans de suivi. Le critère principal évaluera l'efficacité de l'implant en fonction du type de prolapsus (l'évaluation sur la cystocèle serait la plus pertinente) à l'aide d'une classification validée (type stadification POP-Q) avec un recul minimum de 3 ans, et une analyse intermédiaire à 1 an. Le taux d'ablation de matériel ou de tout ou partie d'un implant, différencié d'une simple excision d'érosion, devra également être inférieur ou égal aux techniques classiques. Les critères secondaires évalués seront les complications de type extériorisations, infections, érosions, dyspareunies.

ANNEXE : DONNEES CLINIQUES

Référence	Meschia M. Porcine skin collagen implants to prevent anterior vaginal wall prolapse recurrence : a multicenter, randomized study. J Urol 2007;177:192-5			
Type de l'étude	Etude clinique prospective, comparative, randomisée			
Date et durée de l'étude	Début de l'étude / début des inclusions : mars 2003 Fin des inclusions : juin 2004 Fin de l'étude : non précisée			
Objectif de l'étude	Evaluer l'efficacité du PELVICOL pour prévenir les récives chez des patientes subissant une première cure de prolapsus de la paroi vaginale antérieure.			
METHODE				
Critères d'inclusion	Patientes devant subir une première cure de prolapsus de la paroi vaginale antérieure de stade II ou supérieure			
Cadre et lieu de l'étude	Multicentrique - Italie			
Produits étudiés	Traitement du prolapsus de la paroi vaginale antérieure par implantation de PELVICOL, par voie vaginale versus traitement du prolapsus de la paroi vaginale antérieure par plicature du fascia, par voie vaginale sans implant.			
Critère de jugement principal	- Taux de récives du prolapsus de la paroi vaginale antérieure (selon stadification anatomique POP-Q)			
Critère(s) de jugement secondaire(s)	- Morbidité associée à chaque technique			
Taille de l'échantillon	206 patientes incluses : 100 patientes dans le groupe PELVICOL et 106 patientes dans le groupe sans implant. Nombre calculé de sujets nécessaires : basé sur une différence de 18% entre le taux de récives avec ou sans implant. Nécessaire d'inclure 90 patientes par groupe pour détecter une diminution de 15% du taux de récives de cystocèles en cas d'utilisation d'implants (écart-type=5% et puissance=80%).			
Méthode de randomisation	Générée par informatique et système téléphonique.			
Méthode d'analyse des résultats	Analyse par le logiciel SPSS. Les données ont été analysées avec le test t de Student et le test de rang non paramétrique de Wilcoxon. Les comparaisons ont été analysées par le test du Chi2 ou le test de Fisher.			
RESULTATS				
Nombre de sujets analysés	201 patientes analysées : 98 dans le groupe PELVICOL et 103 dans le groupe sans implant.			
Durée du suivi	Visites de suivi prévues à 3,6 et 12 mois puis tous les ans. Suivi moyen : 13 mois (3-54) à 1 an : 201 patientes ont eu leur visite de suivi. 5 patientes n'ont pas été revues à 1 an car elles se « considéraient comme guéries » (2 patientes du groupe PELVICOL et 3 patientes du groupe sans implant). Elles n'ont pas été prises en compte dans l'analyse statistique.			
Caractéristiques des patients et comparabilité des groupes	Absence de différence significative entre les 2 groupes en terme démographique, clinique ou sur le stade du prolapsus, à l'exception du score EVA qui était supérieur dans le groupe PELVICOL.			
Résultats inhérents au critère de jugement principal	Résultats postopératoires à 1 an :			
		PELVICOL (n=98)	SANS IMPLANT (n=103)	p
	Récidive paroi antérieure	7 (7%)	20 (19%)	0,019
	Récidive paroi postérieure	3	8	
	Résultats insatisfaisants	3	3	
Résultats inhérents au(x) critère(s) de jugement secondaire(s) Et effets secondaires	Une ablation de PELVICOL, un mois après l'implantation, pour extériorisation vaginale d'un implant infecté. Absence de différence significative entre les groupes sur les symptômes d'incontinence urinaire de stress, de vessie hyperactive ou de dyspareunies.			